

植物エストロゲンの脳と子宮における作用：エストロゲン α 受容体免疫組織学的解析

Effects of phytoestrogen on estrogen α receptor in the rat brain and uterus : Immunohistochemical analysis.

杉谷 恵 (Megumi Sugitani) 指導：山内 兄人

緒 言

植物エストロゲンであるクメステロールはエストロゲンと同様にER α 受容体と β 受容体に結合する能力をもち、未分化な脳に作用し機能や構造を雄性化する能力をもっていることが示されている。本研究では、成熟ラットにおける、植物エストロゲンの脳と末梢生殖器系である子宮に対する影響をみるため、卵巣除去ラットにクメステロールを投与して子宮の重量(実験1)と脳内エストロゲン受容体陽性細胞数の計測(実験2)をおこなった。

実験1. 子宮に対するクメステロール投与効果

本実験では卵巣除去ラットにクメステロールを皮下投与し、24時間後の子宮の変化を調べた。

材料と方法

8週齢Wistar系雌ラットの卵巣除去をして1週間後に1mg(1mgCM群、4匹)または5mg(5mgCM、5匹)のcoumestrol、1mg(1mgE₂、4匹)または5mg(5mgE₂、6匹)の17 β estradiol、1mg genistein(GS、4匹)、1mg Daidzein(DZ、4匹)、またはゴマ油(Oil、4匹)を皮下投与した。投与から24時間後に膣スメアーと子宮を採取した。子宮重量を測定しブアン固定し、パラフィン切片を作成後、子宮の構造の変化を調べた。

結果と結論

Oil群の子宮重量は166 \pm 15 mgであった。1mg E₂群の子宮重量は345 \pm 12 mg、1mgCM群は275 \pm 28とOil群より有意に重かった(P<0.05)。GS群とDZ群の子宮重量はOil群と差が無かった。組織検索の結果ではE₂、CM群では子宮粘膜の増殖、子宮筋の膨大がみられた。投与量の差による子宮平均重量は差が無かった。

以上より、クメステロールもエストラジオールと同様に、短時間で子宮に影響を及ぼすことが示された。

実験2. 視床下部エストロゲン α 受容体免疫陽性細胞に対するクメステロール投与効果

実験1で子宮においてエストラジオールと同様の作用を示したクメステロールの、脳に対する影響調べるため、排卵に重要な役割をもつ視索前野前腹側脳室周囲核(AVPvN)や弓状核(ARC)、雌性行動に重要な視床下部

腹内側外腹側部(vlVMN)のエストロゲン α 受容体(ER α)免疫陽性細胞数を測定した。

材料と方法

雌ラットの卵巣を除去し、7日目に1mgCMを1回投与し、24時間後に脳を固定した群(CM \times 1群、10匹)、5回投与し最終投与から24時間後に脳を固定した群(CM \times 5、7匹)、E₂を1回(E₂ \times 1群、10匹)または5回(E₂ \times 5群、6匹)投与した群、それに、Oil群(9匹)をつくった。灌流固定後、脳組織を採取し50 μ mの厚さで凍結切片を作成した。免疫組織化学染色法によりER α を染色し、ER α 免疫陽性細胞数の計測を行った。合計した細胞数を1mm³中の数(密度)に変換し、これを個体の数値とした。

結 果

AVPvNにおけるER α -ir数は、E₂ \times 1群ではOil群のおよそ1/2であり、E₂ \times 5群はOil群の1/3であった。CM \times 1群におけるER α -ir数はOil群の3/4であり、CM \times 5群はOil群の1/3となった。

ARCにおけるER α -ir数は、E₂ \times 1群ではOil群の1/4であり、E₂ \times 5群はOil群と差が無かった。CM \times 1群、CM \times 5群におけるER α -ir数はほぼ同じで、Oil群よりは少ない傾向にあったが統計的有意差はなかった。

vlVMNにおけるER α -ir数は、E₂ \times 1群ではOil群の1/7であり、E₂ \times 5群はOil群の1/14であった。

結 論

クメステロールはエストラジオールと同様、脳内のER α 免疫陽性細胞数を減少させた。その効力はE₂より弱く、部位によりER α 抑制効果に差があった。これはER α とER β の含有比が脳内の部位により異なること、CMとE₂の結合能の違いなどから部生じるのではないかと考えられる。

実験1と実験2の結果より、植物エストロゲンも動物の体内に入ると、エストロゲンと同様に末梢系の生殖器官に影響を及ぼし、また、脳内における生殖制御機構に影響を持つ可能性が示唆された。